

Síndromes paraneoplásicos: la importancia de la dermatología clínica

Yollany Alicia Villegas Blanco¹, Ana María Sáenz², Elizabeth Ball³.

Resumen:

La piel es el órgano más extenso y visible, de modo que, al realizar un examen físico exhaustivo de la misma, se pueden observar lesiones que identifican un proceso maligno sin el uso de técnicas invasivas. Las dermatosis paraneoplásicas son un grupo heterogéneo de manifestaciones cutáneas que representan el efecto a distancia que puede ejercer una neoplasia. En 7 a 15% de las neoplasias malignas internas, la piel puede proporcionar el primer indicio para establecer un diagnóstico. Existen numerosos marcadores cutáneos de enfermedades neoplásicas, algunos muy específicos en relación al origen del tumor maligno. Las manifestaciones cutáneas paraneoplásicas pueden evolucionar paralelamente a la neoplasia, preceder a la misma u ocurrir tardíamente. En esta revisión se mencionan signos y síntomas en la piel que sugieren una neoplasia subyacente, se explican los mecanismos fisiopatológicos propuestos para las diferentes dermatosis paraneoplásicas según los estudios más recientes y se revisan algunas de los síndromes paraneoplásicos más frecuentes. Se destaca la importancia de la dermatología clínica para el diagnóstico de estas manifestaciones paraneoplásicas.

Palabras clave: síndromes paraneoplásicos, dermatosis paraneoplásicas, dermatología clínica, neoplasias internas, signos cutáneos.

Paraneoplastic syndromes: the importance of clinical dermatology

Summary

The skin is the most extensive and visible organ, so a complete physical examination of the skin can reveal lesions that identify a malignant process without the use of invasive techniques. Paraneoplastic dermatoses are a heterogeneous group of cutaneous manifestations that represent the distant effect that a neoplasm can exert. In 7 to 15% of internal malignancies, the skin may provide the first clue to establish a diagnosis. There are numerous cutaneous markers of neoplastic disease, some of which are very specific in relation to the origin of the malignant tumor. Paraneoplastic cutaneous manifestations can evolve in parallel to the neoplasm, precede it or occur late. In this review, skin signs and symptoms suggestive of an underlying malignancy are mentioned, the pathophysiologic mechanisms proposed for the different paraneoplastic dermatoses according to the most recent studies are explained, and some of the most frequent paraneoplastic syndromes

1. Residente de segundo año postgrado de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela
2. Profesora Asociada Cátedra de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.
3. Profesora Agregada Cátedra de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Autor para correspondencia:
Yollany Alicia Villegas Blanco.
E-mail:
yollanyaliciavillegasblanco@gmail.com

Recibido: 10-08-2022
Aceptado: 14-09-2022

are reviewed. The importance of clinical dermatology for the diagnosis of these paraneoplastic manifestations is emphasized.

Keywords: paraneoplastic syndromes, paraneoplastic dermatoses, clinical dermatology, internal neoplasms, cutaneous signs.

Introducción

Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de signos y síntomas marcadores de procesos malignos internos que afectan órganos y sistemas diferentes del comprometido por el proceso neoplásico. Las manifestaciones dermatológicas ocupan el segundo lugar en frecuencia de estos síndromes y sólo son superados por los endocrinológicos^{1,2}.

Las dermatosis paraneoplásicas son un grupo heterogéneo de manifestaciones cutáneas que representan el efecto a distancia que puede ejercer una neoplasia³. La presentación clínica varía ampliamente: puede ser el signo inicial de una neoplasia desconocida, preceder al diagnóstico de la neoplasia, ocurrir tardíamente en el curso de la enfermedad o constituir el primer signo de recurrencia. Su diagnóstico oportuno se traduce en un mejor pronóstico para el paciente. Se estima que entre el 7 y 15% de los pacientes con cáncer presentarán una dermatosis paraneoplásica de cualquier tipo⁴.

La asociación entre neoplasias y dermatosis ha sido reconocida desde épocas antiguas. Ya en el s. III A.C Hipócrates vinculó un estado ictiosiforme con una neoplasia visceral en un paciente caquéctico. En 1865 Trousseau describió la tromboflebitis migratoria asociada a carcinomas del aparato digestivo; 30 años después Darier en 1893 relacionó varios casos de acantosis nigricans con carcinomas de origen gástrico. En 1976 Helene O. Curth propuso los siguientes postulados para establecer una dermatosis paraneoplásica⁵⁻¹¹.

1. Ambas condiciones comienzan al mismo tiempo
2. Siguen un curso paralelo
3. La condición no se reconoce como parte de un síndrome genético
4. Un tumor específico ocurre con cierta dermatosis
5. La dermatosis no es común
6. Se nota un alto porcentaje de asociación

Se han descrito más de 30 entidades clínicas consideradas dermatosis paraneoplásicas; la probabilidad de asociarse a una neoplasia maligna puede ser alta, moderada o baja (Tabla 1)⁷.

Existe un conjunto de signos y síntomas cutáneos que representan una alerta para el dermatólogo; estos son observados con frecuencia en la práctica clínica diaria y habitualmente no son indicativos de malignidad, pero en determinadas situaciones y con ciertas peculiaridades nos pueden sugerir la presencia de una neoplasia y requieren un alto grado de «sospecha clínica». Estas son^{12,13}:

- **Prurito generalizado**, refractario al tratamiento, de larga data, asociado a lesiones de prurigo, cuando las causas benignas han sido descartadas.
- **Eritema** o flushing de coloración rosa-rojiza brillante, confluyente, que afecta la mayor parte del cuerpo, de carácter persistente, asociado a síntomas sistémicos.
- **Hiperpigmentación de aparición abrupta**, generalizada incluyendo afectación de mucosas, acompañada de prurito y síntomas constitucionales
- **Engrosamiento e induración cutánea** con aspecto céreo, asimétrica y progresiva, de rápida evolución, asociada a manifestaciones sistémicas precoces.
- **Alteraciones bucales** como la macroglosia en la amiloidosis sistémica, glositis en eritema necrolítico migratorio e hipertrichosis lanuginosa, proliferaciones verrugosas y papilomatosis en acantosis nigricans maligna.
- **Alteraciones ungueales** con afectación simétrica y rápida en uñas de manos y pies, acompañada de hiperqueratosis subungueal y cambios de coloración.

Tabla 1: Entidades clínicas consideradas dermatosis paraneoplásicas*

DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS	ASOCIACIÓN A NEOPLASIA
<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrichosis lanuginosa adquirida - Pénfigo paraneoplásico - Eritema necrolítico migratorio - Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex - Acantosis nigricans maligna - Tripe palms o acantosis palmar - Papilomatosis florida cutánea - Eritema gyratum repens - Síndrome POEMS 	<p>Procesos genuinamente paraneoplásicos (alta)</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Signo de Leser-Trélat - Ictiosis adquirida - Síndrome de Sweet - Dermatomiositis - Amiloidosis sistémica primaria - Tromboflebitis migratorio superficial (Síndrome de Trousseau) - Xantogranuloma necrobiótico - Pioderma gangrenoso - Queratodermia palmoplantar - Síndrome carcinoide - Síndrome ectópico de producción de ACTH - Escleromixedema - Quistes epidérmicos (Síndrome de Gardner) - Paquidermoperiostosis u osteopatía hipertrófica - Síndrome de Cronkhitze-Canada 	<p>Procesos ocasionalmente asociados a neoplasia interna (moderada)</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Reticulohistiocitosis multicéntrica - Pioderma gangrenoso - Dermatitis herpetiforme - Pitiriasis rotunda - Poroqueratosis diseminada superficial - Pitiriasis rubra pilaris - Esclerosis sistémica o esclerodermia - Eritema exudativo multiforme - Feocromocitoma - Eczema craquelé o eczema esteatósico - Sarcoidosis cutánea - Eritema nodoso - Hiperhidrosis segmentaria (síndrome del Arlequín) - Dermatitis eruptiva papulosa Negra - Livedo reticularis - Granuloma anular generalizado - Lupus eritematoso cutáneo subagudo 	<p>Procesos excepcionalmente asociados a neoplasia interna (baja)</p>

*Modificado de: **Alertas cutáneas en malignidades sistémicas, doi: 10.1016/j.ad.2012.03.004**

• **Hipertrichosis** con desarrollo abrupto de un pelo fino no pigmentado tipo lanugo que respeta palmas, plantas y genitales, acompañada de afectación de la mucosa oral, sin signos de virilización.

• **Afectación de mucosas con ampollas y erosiones**, dolorosas y persistentes, característico del Pénfigo paraneoplásico

Frente a cualquiera de estos síntomas depende del clínico realizar los estudios complementarios y realizar el seguimiento del paciente.

Los síndromes paraneoplásicos cutáneos se presentan como cambios inflamatorios, inmunológicos, proliferativos y metabólicos de la piel por acción indirecta del tumor. Ninguno es exclusivo de una neoplasia en concreto. Son amplios y muy variados, podemos clasificarlos de acuerdo a sus características clínicas en 7 patrones clásicos: dermatosis descamativas e hiperqueratósicas, proliferativas epidérmicas, colágeno-vasculares, depósitos dérmicos, eritemas reactivos, dermatosis neutrofilicas y trastornos ampollares¹⁴.

Aunque la etiopatogenia exacta no ha sido bien establecida, se han propuesto algunas hipótesis que nos permiten agrupar las diferentes manifestaciones cutáneas en cuatro grandes grupos: producción o consumo de sustancias biológicamente activas, sobreproducción y expresión de citocinas, producción de autoanticuerpos y reducción de la capacidad de defensa del huésped¹⁴.

El primer mecanismo denominado biotrópico (figura 1) está relacionado con la sobreproducción o consumo de sustancias biológicamente activas como hormonas, enzimas, péptidos, citocinas, inmunocomplejos y factores de crecimiento, que al ser segregadas o consumidas por las células tumorales pueden dar origen a manifestaciones dermatológicas de diversa índole, y el relacionarlas con la signo-sintomatología sistémica son indicadores de una neoplasia generadora de disturbios metabólicos^{3,14,15,16}. El eritema necrolítico migratorio asociado a glucagonoma sería un ejemplo de este mecanismo.

El segundo mecanismo se debe a la sobreproducción de citocinas y factores estimulantes de crecimiento que inducen hiperplasia epidérmica, proliferación de colágeno o quimiotaxis de neutrófilos. El descubrimiento relativamente reciente de sustancias como el factor de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento transformador beta y la familia de las tirosin kinasas,

ha permitido dilucidar el rol de las citocinas liberadas por estos tumores que favorecen los procesos proliferativos dermo-epidérmicos^{3,14,15,16}. Ejemplos de manifestaciones paraneoplásicas asociadas a este mecanismo serían la acantosis nigricans, la hipertricosis lanuginosa, entre otros.

El tercer mecanismo es el denominado producción de autoanticuerpos (figura 3), en el cual se produce una reacción cruzada entre los anticuerpos contra el tumor y los antígenos en la membrana basal y uniones intercelulares en la epidermis. La interacción de estos autoanticuerpos contra antígenos propios lleva a la destrucción de las proteínas de adhesión intraepidérmica

y de estructuras de la membrana basal, produciendo manifestaciones clínicas similares a enfermedades ampollares autoinmunes^{3,14,15,16}. El ejemplo clásico sería el pénfigo paraneoplásico.

Y por último la depresión inmunológica (figura 4) que se observa generalmente en pacientes con cáncer en estadios avanzados, en los cuales su sistema inmunológico se encuentra completamente deprimido, siendo susceptibles a infecciones oportunistas por bacterias, virus, hongos, protozoarios generando cuadros sépticos que pueden conllevar a la muerte del paciente^{3,14,15,16}.

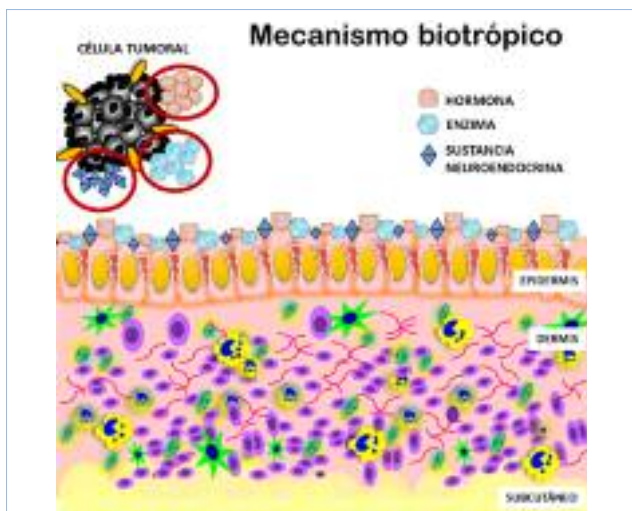


Figura 1. Mecanismo biotrófico.

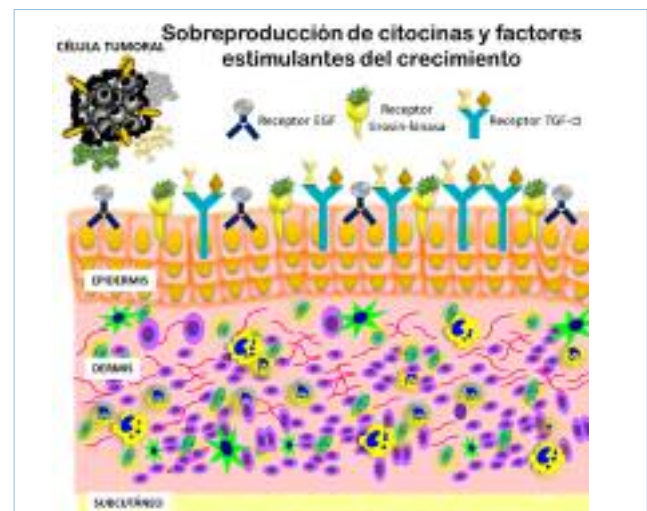


Figura 2. Sobreproducción de citocinas y factores estimulantes de crecimiento que inducen hiperplasia epidérmica.



Figura 3. Mecanismo producción de autoanticuerpos.

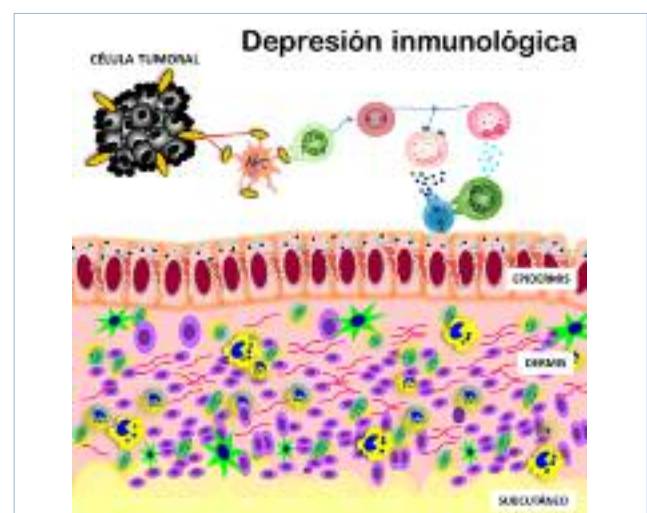


Figura 4. Depresión inmunológica

A continuación, se revisan algunas de los síndromes paraneoplásicos más característicos y relacionados con neoplasias órgano específicas.

Eritema Necrolítico Migratorio:

Es un trastorno cutáneo paraneoplásico muy raro, cuya incidencia global es de 1 por cada 20 millones de personas, frecuente en la sexta década de vida. Las lesiones son polimorfas, caracterizado por placas eritematosas, dolorosas y pruriginosas, con vesículas y ampollas que erosionan rápidamente. Localizadas en pliegues y cara a nivel perioral, se diseminan en forma centrífuga^{17,18} (Figura 5).

En la histopatología se observa necrosis y eosinofilia en el tercio superior de la epidermis, se asocia principalmente con glucagonoma del páncreas^{17,18}.

Amiloidosis sistémica primaria:

En la Amiloidosis primaria existe una población clonal de células plasmáticas neoplásicas que produce una cadena ligera monoclonal de tipo kappa o, con mayor frecuencia, lambda (3:1). La porción variable de esta cadena ligera de las inmunoglobulinas constituye la proteína precursora de las fibrillas amiloides. Dichas fibrillas pueden depositarse extracelularmente en cualquier órgano o tejido del organismo excepto el sistema nervioso central,

dando lugar a las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad de acuerdo al órgano afectado. Se caracteriza por hematomas periorbitarios, macroglosia y nódulos subcutáneos. De mal pronóstico, con una mediana de supervivencia si no se trata de 12 meses¹⁹.

En la histopatología podemos observar el depósito de una sustancia amiloide que se tiñe con rojo Congo, en diversos tejidos. El mieloma múltiple es la neoplasia maligna asociada más común, descrita hasta en un 20% de los casos. Otras neoplasias, como el linfoma no Hodgkin, asociado a mucosas y linfoplasmocítico rara vez han sido descritos¹⁹.

Tromboflebitis superficial migratoria:

Armand Trousseau, un prominente médico francés del siglo XIX, describió lo que se conoce como síndrome de Trousseau, que es la asociación de un proceso tromboflobítico superficial migratorio, recurrente y de localización inusual, por ejemplo, en miembros inferiores y una neoplasia visceral. Ocurre en el 1 a 8% de los pacientes con malignidad subyacente. Se asocia con mayor frecuencia a carcinomas de aparato digestivo como el adenocarcinoma de páncreas^{20,21,22}. Irónicamente, Trousseau se diagnosticó el 1 de enero de 1867 una trombosis venosa profunda del miembro superior izquierdo y le comentó a su discípulo: "Estoy perdido, no tengo dudas sobre la naturaleza de mi enfermedad". Murió de cáncer gástrico a los 66 años de edad^{20,21,22}.



Figura 5. Eritema Necrolítico Migratorio. Cortesía Dr. Ricardo Pérez Alfonso. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas, Caracas

Acantosis nigricans:

Es un marcador cutáneo, comúnmente asociado con resistencia a la insulina y con menos frecuencia a trastornos genéticos y malignidad, esta última asociación es rara, y generalmente ocurre en individuos mayores de 40 años de edad^{23,24}. Helen O. Curth estudió la acantosis nigricans con considerable profundidad. Señaló que había dos formas: benigna y maligna (esta última asociada con un cáncer subyacente)^{8,9,10,11}.

Las lesiones de la acantosis nigricans maligna y benigna son indistinguibles. Sin embargo, la asociada a malignidad suele aparecer de manera abrupta y extensa, con afectación de mucosas y prurito generalizado. Se ha informado que hasta el 90% de los pacientes tienen un adenocarcinoma intraabdominal asociado, de los cuales el 60% son cáncer gástrico^{23,24}.

Signo de Leser-Trélat:

Se caracteriza por el aumento repentino del tamaño y número de queratosis seborreicas. Las características clínicas asociadas a malignidad incluyen la forma eruptiva, numerosa y generalizada, con predominio en tronco y extremidades, y asociadas a prurito en más del 50% de los casos^{25,26}. Figura 6.

Esta entidad es controversial ya que la prevalencia de queratosis seborreicas y cáncer aumenta en los adultos mayores. Y la identificación de las mismas se basa en la información del paciente, siendo esta una posible información subjetiva^{25,26}.

A menudo coexiste con la acantosis nigricans maligna, un fenómeno paraneoplásico más establecido. En el 32% de los casos está asociado con neoplasias malignas del tracto gastrointestinal, particularmente cáncer gástrico^{25,26}.



Figura 6. Múltiples queratosis seborreicas, muchas de ellas con signos de inflamación en paciente con neoplasia subyacente. Cortesía Dr. José Ollagüe Torres. Guayaquil Ecuador

Reticulohistiocitosis multicéntrica

Es una enfermedad sistémica rara que se presenta con poliartritis destructiva y lesiones cutáneas típicas, como pápulas y nódulos aislados o agrupados, de color marrón rojizo a color piel, con aspecto característico de "cuentas de coral"^{16,27}. (Figura 7A).

La histopatología es característica, destacándose el infiltrado histiocítico, con células gigantes multinucleadas de citoplasma eosinófilo, con el clásico aspecto en "vidrio esmerilado"^{16,27}. (Figura 7B)

No existe un tipo predominante de cáncer asociado. Se ha asociado a varias neoplasias, incluyendo mama, pulmón y cáncer gástrico^{16,27}.



Figura 7. A) Pápulas y nódulos aislados o agrupados, de color marrón rojizo a color piel, con aspecto característico de "cuentas de coral". Cortesía Dra. Libia Jiménez. **B)** Histopatología. Cortesía Dra. Elizabeth Ball. Hospital Universitario de Caracas.

Hipertricosis lanuginosa:

Se caracteriza por un desarrollo abrupto de lanugo, con predominio en cara, nariz y orejas, pero puede extenderse a tronco y extremidades. Respeta palmas, plantas y genitales. Se asocia a estomatitis, glositis e hipertrofia de lengua, además de síntomas generales como pérdida de peso, diarrea y adenopatías^{28,29}.

Suele aparecer tardíamente, cuando el tumor ya es metastásico, con alta asociación a malignidad, e indicador de mal pronóstico. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre 40 y 70 años. Se asocia a neoplasias de colon y pulmón^{28,29}.

Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex:

Se caracteriza por placas eritematovioláceas, descamativas simétricas de predominio acral y pabellón auricular. Involucra el lecho ungueal en más del 75% de los casos ocasionando distrofia, hiperqueratosis subungueal y/o pigmentación amarillenta^{30,31}.

Altamente asociada con malignidad subyacente y ocurre casi exclusivamente en hombres mayores de 40 años. El 60% de las neoplasias malignas asociadas son carcinomas de células escamosas principalmente del tracto respiratorio y digestivo superior^{30,31}.

Síndrome de Sweet:

Es una dermatosis neutrofílica febril, caracterizada clínicamente por pápulas y placas eritematosas que pueden coalescer, suelen presentar una superficie mamelonada desigual y tener una apariencia pseudopustular o pseudovesicular. En ocasiones, las placas pueden tener una coloración amarillenta en el centro creando una apariencia targetoide o ser ampollares y evolucionar hacia la necrosis. Suelen ser dolorosas, pueden ser únicas o múltiples y se localizan con mayor frecuencia en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. A menudo se distribuyen de forma asimétrica y con una distribución más amplia. Las lesiones orales caracterizadas por pústulas o vesículas, que luego se ulceran y persisten como lesiones aftoides son características en los pacientes con neoplasias subyacentes^{32,33}.

Las características asociadas a malignidad incluyen: su carácter recurrente y refractario al tratamiento, precedido con menos frecuencia por síntomas respiratorios y cursa con fiebre prolongada. No existe predominio de sexo. En la histopatología se evidencia neutrofilia dérmica difusa con cariorexis. Se asocia hasta en un 15% de los casos con leucemia mieloide aguda.



Figura 8. Cortesía Dra. Valentina Morante. Hospital Universitario de Caracas

Dermatomiositis de inicio en el adulto:

Se asocia significativamente con malignidad. El riesgo de cáncer es mayor en la dermatomiositis que en la polimiositis sola. Las manifestaciones clínicas de la dermatomiositis con o sin malignidad son similares (figura 9)^{34,35}.

Estudios previos han informado signos predictivos de malignidad, como: edad de inicio avanzada, sexo masculino, necrosis cutánea, disfagia, miositis súbita y velocidad de sedimentación globular elevada^{34,35}.

Los tipos de neoplasias asociadas varían, pero con mayor frecuencia se encuentran: cáncer pulmón, mama y ovario. En la figura 9 se presenta un caso relacionado con cáncer de vejiga, una asociación infrecuente. Recientemente, se han informado anticuerpos anti-p155 como un marcador de cáncer, prometedor en pacientes adultos con dermatomiositis^{34,35}.



Figura 9. Dermatosis de inicio en el adulto. Cortesía Dra. María Gabriela Uzcátegui. Hospital Universitario de Caracas

Pénfigo paraneoplásico:

Se caracteriza por una erupción mucocutánea polimorfa, con afección de la mucosa oral en 100% de los pacientes (figura 10). Las lesiones afectan principalmente a la mucosa de la lengua, labios y mucosa yugal; se trata de erosiones persistentes y muy dolorosas que pueden ser similares a las lesiones de un pénfigo vulgar, liquen plano erosivo o un síndrome de Stevens-Johnson. La conjuntiva es la mucosa afectada con más frecuencia, después de la oral. Con menor frecuencia, se observan erosiones y ampollas en los genitales que pueden simular también un liquen plano erosivo, así como afectación de otras mucosas, como la nasal, orofaríngea, traqueobronquial y esofágica. Las lesiones cutáneas pueden ser muy polimorfas, hecho que determina una gran variabilidad clínica, lo que se puede traducir en una mayor dificultad diagnóstica. Las lesiones suelen localizarse en el tronco, las extremidades, la cabeza y el cuello, un hecho llamativo, es la afectación de palmas y plantas. Puede manifestarse en forma de maculopápulas eritematosas con tendencia a confluir y a formar

algunas vesículas y erosiones en su superficie, o ampollas grandes y tensas sobre una base eritematosa, semejantes a las de un pénfigoide ampollar. En las ampollas y erosiones, el signo de Nikolsky puede ser positivo como en otras formas de pénfigo.

En la histopatología se evidencia ampolla intraepidérmica suprabasal y acantólisis con un infiltrado denso liquenoide, en la inmunofluorescencia directa depósitos intercelulares de inmunoglobulina G en la epidermis y de C3 a lo largo de la membrana basal (figura 10B y C).



Figuras 10. A y C1 y C2. Cortesía Dra. Adriana Calebotta. B. Cortesía Dra. Elizabeth Ball Hospital Universitario de Caracas.

Considerada una afección potencialmente mortal con alta tasa de mortalidad, sobre todo en hombres de 45 a 70 años^{36,37}.

Se asocia principalmente con neoplasias hematológicas; como linfoma no Hodgkin en más del 42% de los casos, leucemia linfocítica crónica (30%), macroglobulinemia de Waldenström (6%) y enfermedad de Castleman (10%). Se han descrito también asociación a timomas (6%) y sarcomas (6%)^{36,37}.

Anhalt *et al.*, describieron en 1990 los primeros criterios diagnósticos que posteriormente fueron revisados por Camisa y Helm en 1993 (tabla 1). Se dividen en criterios mayores y menores; para realizar el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico se requiere de los tres criterios mayores o de dos mayores y dos menores³⁸.

Criterios diagnósticos mayores

1. Lesiones cutáneas polimorfas acompañadas de afectación mucosa prominente
2. Neoplasia interna concurrente
3. Inmunoprecipitación de un complejo característico de polipéptidos a partir de extractos de queratinocitos humanos
4. Presencia de acantólisis suprabasal y ampollas suprabasales en la histología
5. Depósitos de inmunoglobulina G y C3 en los espacios intercelulares de la epidermis
6. Anticuerpos circulantes que reconocen la superficie celular de los epitelios, así como algunos tejidos no epiteliales

Eritema gyratum repens

Descrito por primera vez en 1952 en una paciente con cáncer de mama metastásico. Asociado en más del 80% de los casos con malignidad. Se caracteriza por máculas circinadas pruriginosas, de borde eritemato-descamativo que forman anillos concéntricos separados por áreas de piel sana, como vetas de madera. Afectan sobre todo el tronco, pero pueden aparecer en toda la extensión de la piel, aunque nunca en palmas y plantas. Afecta mayormente a hombres, con una edad promedio de 63 años. Casi la mitad de los casos presentan cáncer de pulmón^{39,40}.

Conclusiones

Síntomas y signos clínicos relativamente frecuentes, pero con características inusuales en cuanto a persistencia, severidad y resistencia al tratamiento deben alertar al clínico sobre una posible manifestación paraneoplásica. Estos incluyen prurito, enrojecimiento o flushing, engrosamiento e induración cutánea, hiperpigmentación, hipertrichosis, alteraciones ungueales, manifestaciones orales inusuales, acantosis nigricans abrupta y extensa, entre otras.

Para poder reconocer y diagnosticar las dermatosis paraneoplásicas, es imperante resaltar la importancia de la dermatología clínica, el examen físico exhaustivo e interrogatorio minucioso del paciente. El dermatólogo, es el especialista llamado a realizar un diagnóstico temprano de estas dermatosis, que son infrecuentes y pueden tener utilidad como marcadores pronósticos de la evolución de una neoplasia. De allí radica la importancia de hacer caso a los síntomas ●

Referencias

- 1 Schwarzenberger K, Callen JP. Dermatologic manifestations in patients with systemic disease. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4ta edición, Elsevier. 2018:819-43.
- 2 Manasmon Chairatchaneeboon M, Kim E. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes. In: Krieg T, Aumailley M, Koch M, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 9na edición, Mc Graw Hill Medical. 2019:2441-64.
- 3 Monestier S, Richard MA. Dermatoses paraneoplásicas. EMC – Dermatología. 2018;52(2):1-17.
- 4 Callen J, Jorizzo J, Zone J, et al. *Dermatological Signs of Systemic Disease*. 5th ed, Elsevier; 2016:819-42.
- 5 McLean D. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Arch Dermatol*. 1986; 122:765-67
- 6 Gamonal A, Gamonal S, Alchornea A. Dermatoses paraneoplásicas. *Med Cut Iber Lat Am*. 2001;29(1):25-38.
- 7 Chaves M, Pérez Y. Alertas cutáneas en malignidades sistémicas. *Actas Dermosifilogr*. 2016;104(7):543-53.
- 8 Bader E, Shipman AR. The women behind the names: Dermatology eponyms named after women. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1): 38-41.
- 9 Guzman A, James W. Helen Ollendorff Curth: A dermatologist's lasting legacy. *Int J Womens Dermatol*. 2016;2(3):108-12.
- 10 Curth HO. Acantosis nigricans maligna. *Arco Dermatol*. 1970;102(4):479-481.
- 11 Curth HO. Acantosis nigricans y su asociación con el cáncer. *Arco Derm Syphilol*. 1948; 57(2):158-70.
- 12 Vallés L, Arrue I, González M, Valverde R, et al. *Med Cutan Iber Lat Am*. Dermatoses y cáncer. 2009; 37(6):258-61.
- 13 Moore R, Devere T. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*. 2008; 26(1):17-29.
- 14 García-Castro R. Marcadores cutáneos paraneoplásicos. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2020; 48(2):119-29.
- 15 Raimondo N. Dermatoses Paraneoplásicas. *Rev. Chilena Dermatol*. 2011;27(1):16-39.
- 16 Wick M, Patterson J. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019; 36(4):211-28.
- 17 John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30(12):2016-22.
- 18 Grewal P, Salopek TG. Is necrolytic migratory erythema due to glucagonoma a misnomer? A more apt name might be mucosal and intertriginous erosive dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2012; 16(2):76-82.
- 19 Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011; 29(14):1924-33.
- 20 Khorana AA. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J Thromb Haemost*. 2003; 1:2463-65.
- 21 Sproul EE. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of associations of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *American Journal of Cancer*. 1938; 34:566-85.
- 22 Dicke C, Langer F. Pathophysiology of Trousseau's syndrome. *Hamostaseologie*. 2015; 35(1):52-59.
- 23 Yin WB, Gao Y, Lu Y. Gastric cancer associated with malignant acanthosis nigricans. *Am J Med Sci*. 2017; 353-416.

- 24 Ribeyre C, Trouche F, Jegou MH. Cutaneous and mucosal acanthosis nigricans and pachydermatoglyphy of paraneoplastic origin. *Ann Dermatol Venereol*. 2016; 143: 494-96.
- 25 Nanda A, Mamon HJ, Fuchs CS. Sign of Leser-Trélat in newly diagnosed advanced gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26(30):4992-93.
- 26 Fink AM, Filz D, Krajnik G, et al. Seborrheic keratoses in patients with internal malignancies: a case-control study with prospective accrual of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(11):1316-19.
- 27 Vargas F, Restrepo JP, Velasquez CJ, et al. Reticulohistiocytosis Multicéntrica. *Rev Colomb. Reumatol*. 2007; 14(3):219-28.
- 28 Hovenden AL. Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with malignancy. *Clin Dermatol*. 1993; 11(1):99-106.
- 29 Sleep H, van der Waal RJ, Schlagen van Leeuwen JH, et al. Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: ¿uncommon or overlooked?. *Br J Dermatol*. 2017; 157(6):1087-92.
- 30 Lechien JR, Khalife M, Saussez S. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). *Ear Nose Throat J*. 2018; 96:413-14.
- 31 Ressler F, Goetze S, Elsner P. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): a systematic review on risk factors, diagnosis, prognosis, and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31:1119-36.
- 32 Raza S, Kirkland RS, Patel AA, et al. Insight into Sweet's syndrome and associated-malignancy: a review of the current literature. *Int J Oncol*. 2013; 42(5):1516-22.
- 33 Cohen PR. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:34.
- 34 Leatham H, Schadt C, Chisholm S, et al. Evidence supports blind screening for internal malignancy in dermatomyositis. *Medicine*. 2018; 97:1-6.
- 35 Femia AN, Vleugels RA, Callen JP. Cutaneous dermatomyositis: an updated review of treatment options and internal associations. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 14(4):291-313.
- 36 Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (PAMS): Beyond the single phenotype of paraneoplastic pemphigus. *Autoimmun Rev*. 2018; 17:1002-10.
- 37 Wiczorek M, Czernik A. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9:291-95.
- 38 Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia induced autoimmune disease. *Arch Dermatol*. 1993; 129:883-86.
- 39 Boyd AS, Neldner KH, Menter A. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26(5):757-62.
- 40 Rongioletti F, Fausti V, Parodi A. Erythema gyratum repens induced by pegylated interferon alfa for chronic hepatitis C. *Arch Dermatol*. 2012; 148(10):1213-14.